

【综述】

通信作者:王聪(1974-),女,江苏南京人,博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:乳腺及女性生殖系统病理诊断;E-mail: wangcong-pathology@njmu.edu.cn。

10 个框式 C/D 小核仁 RNA (small nucleolar RNA, snoRNA) 分子和 2 个成熟的 lncRNA (GAS5a 和 GAS5b)^[30-32]。GAS5 具有短的开放阅读框,但不能编码蛋白质,可作为 snoRNA 宿主基因来发挥生物学功能^[33]。GAS5 通过 3 种基本作用模式充当基因调控元件:第 1 种是直接和靶基因结合;第 2 种为间接机制,涉及 GAS5 与调节蛋白的结合以及随后的基因转录调控;第 3 种是次要的间接作用方式,即形成 GAS5/蛋白质复合物,进一步作为转录基因的调控元件^[34]。

最初,研究者发现 GAS5 在人类 T 细胞中具有生物活性,并证实 GAS5 过表达可诱导细胞凋亡并使 S 期的细胞数量减少,而 GAS5 低表达时则结果相反,表明 GAS5 的过表达可抑制 T 细胞生长^[35]。GAS5 同样影响正常组织的细胞周期进程,因此对于正常细胞的生长停滞至关重要^[36]。GAS5 在非小细胞肺癌、乳腺癌、肝细胞癌、食管癌、胃癌、大肠癌、胰腺癌、宫颈癌、卵巢癌及肾细胞癌等多种恶性肿瘤中呈低表达,且这种异常表达与肿瘤大小、疾病分期和预后呈负相关^[15-20,37-41]。其中在 GAS5 与宫颈癌的关系中,GAS5 可能与宫颈癌细胞的凋亡、增殖和侵袭及肿瘤放化疗抵抗相关^[13,21-25]。因此,GAS5 有望成为宫颈癌干预治疗的潜在靶点。

2 GAS5 在宫颈癌组织中的表达

有研究表明,GAS5 在多种生物过程中发挥重要作用,主要包括细胞生长和肿瘤细胞增殖、分化、凋亡、迁移等^[14,25]。CAO 等^[21]和 YANG 等^[26]采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction,qRT-PCR) 技术分析 GAS5 在宫颈癌组织中的表达,结果提示,宫颈癌组织中 GAS5 的表达水平显著低于邻近正常组织;同时,相关性分析发现,GAS5 表达水平与 FIGO 分期、血管浸润和淋巴结转移密切相关,而与患者的年龄、肿瘤大小、组织学和分化等其他参数无关。此外,生存分析发现,GAS5 表达水平更低的宫颈癌患者总生存期明显缩短^[27]。

3 GAS5 表达对宫颈癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响

为了评估 GAS5 在宫颈癌中的生物学作用,CAO 等^[21]采用四甲基偶氮唑盐法 (methylthiazolyl-tetrazolium,MTT)测定 GAS5 对细胞增殖的影响,结果显示,与非特异性小干扰 RNA (small interfering RNA,siRNA)组相比,GAS5 特异性 siRNA 转染的细胞生长速度显著增加,即 GAS5 的下调会促进宫颈

癌细胞的增殖;此外,细胞伤口愈合测定和 Transwell 侵袭测定结果显示,与非特异性 siRNA 组相比,GAS5 特异性 siRNA 转染的宫颈癌细胞的迁移率显著上调,侵袭能力显著增加。因此,GAS5 的下调可能促进宫颈癌细胞的迁移和侵袭。另外,YANG 等^[13]通过转染 GAS5 的重组真核载体 (protruding clustered DNA-GAS5,pcDNA-GAS5) 成功建立了过表达 GAS5 的人子宫颈鳞状细胞癌细胞 SiHa 和人子宫颈表皮癌细胞 ME-180,经 MTT 检测发现,GAS5 的外源表达显著抑制了 SiHa 和 ME-180 细胞活力,表明 GAS5 的过表达阻碍了宫颈癌细胞的生长。ZHANG 等^[28]为了分析 GAS5 在细胞增殖中的调控作用,将 pcDNA-GAS5 和阴性对照物 pcDNA3.1 转染到 C33A 和 HeLa 宫颈癌细胞中,CCK-8 分析结果显示,GAS5 的过表达显著降低了 C33A 和 HeLa 宫颈癌细胞的增殖;4',6-二脒基-2-苯基吲哚染色证实,2 种细胞系中的 GAS5 过表达均通过诱导凋亡进而降低癌细胞的活力,随后进行的膜联蛋白 V-异硫氰酸荧光素/碘化丙啶双重染色进一步证实,GAS5 过表达导致癌细胞增殖减少是由于诱导了癌细胞凋亡。研究者还发现,宫颈癌细胞的增殖降低是由于细胞周期蛋白 B1 水平下降引起 GAS5 过表达,从而诱导 G₂/M 细胞周期停滞^[28-29]。以上研究均表明,GAS5 的低表达促进了宫颈癌的侵袭转移,进一步表明 GAS5 在宫颈癌中具有重要的基础及临床研究前景。

4 GAS5 的分子海绵作用

近年来 RNA 调控网络分析揭示,lncRNA 在调控 miRNA 的表达和生物学功能方面发挥分子海绵的作用,即 lncRNA 可作为竞争性内源 RNA 吸附微 RNA (microRNA,miRNA),参与靶基因的表达调控,并在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[42-43]。为了验证 GAS5 是否具有类似的功能,YANG 等^[26]应用 TargetScan、miRanda 和 DIANA 等在线生物信息学软件预测相应的 miRNA,结果显示,miR-196a 和 miR-205 可能被 GAS5 吸附;为了进一步验证 GAS5 是否可以与 miR-196a 和 miR-205 直接结合,其构建了 GAS5 野生型和突变型荧光素酶载体,并分别与 miR-196a 或 miR-205 共转染,通过荧光素酶报告基因测定、RNA 免疫沉淀测定和 qRT-PCR 分析结果证实,GAS5 可充当 miR-196a 和 miR-205 的分子海绵,通过吸附 miR-196a 和 miR-205 进而下调其表达水平,从而使叉头框蛋白 O1 和蛋白酪氨酸磷酸酶基因 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10,PTEN) 表达升高,进而抑制宫颈癌细胞的增殖和侵袭。有研究通过生物信息学软件分析

发现,GAS5 和 miR-106b 存在潜在结合序列,并通过 RNA 免疫沉淀和 RNA 下拉实验证实,GAS5 是 miR-106b 的分子海绵,其高表达可通过下调 miR-106b 来增强宫颈癌的放射治疗敏感性^[23,35]。

5 GAS5 与宫颈癌的顺铂耐药性

目前,宫颈癌的主要治疗方法是根治性子宫切除术和盆腔淋巴结切除术、放射治疗、化学治疗单独或联合使用。基于顺铂的同步放化疗是局部晚期宫颈癌的标准治疗方案^[44]。研究发现,以顺铂为基础的放化疗后的巩固化学治疗可以降低宫颈癌患者远期复发率,并提高患者的总生存期和无进展生存期^[45]。然而,在宫颈癌治疗期间,顺铂的耐药性极大地限制了其临床应用和疗效^[46]。为了研究 GAS5 表达对顺铂耐药性的影响,温启荣^[25]和 WEN 等^[47]在不同浓度梯度的顺铂(1、2、3、4、5、6、10、15、30 mg · L⁻¹)处理后的宫颈癌细胞中过表达或沉默 GAS5 和 miR-21,并分别检测细胞存活率,结果表明,GAS5 和 miR-21 可以调节宫颈癌细胞对顺铂治疗的敏感性;进一步研究发现,GAS5 可能通过调节 PTEN 的表达水平影响丝苏氨酸蛋白激酶的磷酸化,进而通过 miR-21 影响宫颈癌细胞对顺铂的耐药性。此外,FANG 等^[48]研究发现,在磷酸化信号转导和转录激活子 3 的调节下,GAS5 通过 GAS5/miR-21/程序性死亡因子 4 途径增强宫颈癌细胞对顺铂的敏感性。研究表明,年轻女性患者宫颈癌细胞 GAS5 多呈低表达^[28,48],因此,增加 GAS5 的表达有望提高年轻宫颈癌患者对顺铂的敏感性,进而改善年轻宫颈癌患者的预后。

6 GAS5 与宫颈癌的放射治疗敏感性

目前,放射治疗是宫颈癌的常用治疗方法^[44],但肿瘤细胞对放射治疗的抵抗力是宫颈癌患者放射治疗失败的主要原因^[49]。为了探索 GAS5 表达对宫颈癌细胞放射治疗敏感性的影响,有研究者用 pcDNA-GAS5 或 siRNA-GAS5 转染了 SiHa 和 ME180 细胞,结果表明,GAS5 的过表达增加了宫颈癌细胞对放射治疗的敏感性;且通过生物信息学软件(DIANA,IncBase prediction v. 2)的目标预测分析发现,GAS5 是 miR-106b 的分子海绵;并进一步通过体内和体外实验来研究 GAS5/miR-106b 在宫颈癌放射治疗敏感性中的分子机制,结果发现,放射治疗抵抗组宫颈癌患者的肿瘤组织中 GAS5 表达水平较放射治疗敏感组降低,但 miR-106b 较放射治疗敏感组升高,同时发现 GAS5 可能是通过 miR-106b 来影响

宫颈癌对放射治疗的敏感性^[23,50]。综上所述,宫颈癌放射治疗联合 GAS5 的过表达可能会是宫颈癌治疗的有效策略。

7 GAS5 在宫颈癌免疫治疗中的应用前景

晚期宫颈癌患者传统的治疗方式主要为放射治疗和化学治疗,由于放射治疗敏感性的下降和化学治疗耐药性以及治疗以后的易复发性,以上治疗方法效果欠佳^[46,49]。目前,基于肿瘤微环境的免疫治疗已成为肿瘤治疗的研究热点,免疫治疗已成为包括宫颈癌在内的大多数肿瘤的一种新型治疗选择^[51]。研究发现,宫颈癌的进展、转移和预后受肿瘤免疫微环境的影响,参与宫颈癌进展的 lncRNA(尤其是与免疫相关的 lncRNA)在肿瘤免疫过程中发挥重要作用^[52]。XU 等^[53]研究确定了与宫颈癌免疫治疗和预后相关的多个 lncRNA 在宫颈癌的发生、发展中发挥重要作用,其可能成为筛查宫颈癌和鉴别免疫治疗敏感性患者的潜在标志物。GAS5 作为 lncRNA 中重要的一员,是一种肿瘤抑制因子,其参与多种肿瘤细胞的发生、发展^[13-14]。最近,有研究发现,GAS5 与系统性红斑狼疮和类风湿性关节炎等自身免疫性疾病有关^[54]。目前,国内外尚无 GAS5 与宫颈癌免疫相关的研究,提示研究人员未来可以进行相关研究,为宫颈癌免疫治疗提供新思路。

8 小结与展望

综上所述,GAS5 在宫颈癌细胞存活、生长分化及侵袭迁移中发挥关键作用。同时,越来越多的研究表明,GAS5 是一种参与宫颈癌进展的新型分子,可成为潜在的预后生物标志物和治疗靶标。随着分子生物学基础研究的不断推进,GAS5 有望在宫颈癌的早期诊断、基因治疗、预后评估及靶向和免疫治疗等方面展现更大价值。因此,需要更多的实验和临床研究来探索 lncRNA 参与宫颈癌侵袭、转移、化学治疗抗性、放射治疗抗性以及靶向免疫治疗的机制,为未来更好地诊断和治疗宫颈癌提供新思路。

参考文献:

- [1] BANUELOS-VILLEGAS E G, PEREZ-YPEREZ M F, ALVAREZ-SALAS L M. Cervical cancer, papillomavirus, and miRNA dysfunction[J]. *Front Mol Biosci*, 2021, 8: 758337.
- [2] PODDAR P, MAHESHWARI A. Surgery for cervical cancer: consensus & controversies[J]. *Indian J Med Res*, 2021, 154(2): 284-292.
- [3] CHENG T, HUANG S. Roles of non-coding RNAs in cervical cancer metastasis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 646192.
- [4] XU X, LIU T, WU J, et al. Transferrin receptor-involved HIF-1 sig-

nalng pathway in cervical cancer[J]. *Cancer Gene Ther*,2019,26 (11/12):356-365.

[5] FALCARO M,CASTANON A,NDLELA B,*et al.* The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence; a register-based observational study[J]. *Lancet*,2021,398(10316):2084-2092.

[6] PATHAK P,PAJAI S,KESHARWANI H. A review on the use of the HPV vaccine in the prevention of cervical cancer[J]. *Cureus*, 2022,14:e28710.

[7] OKUHARA T,OKADA H,GOTO E,*et al.* Readability assessment of HPV vaccination and cervical cancer information; a systematic scoping review[J]. *Healthcare(Basel)*, 2021,9(10):1246.

[8] ZHEN S,LU J,LIU Y,*et al.* Synergistic antitumor effect on cervical cancer by rational combination of PD1 blockade and CRISPR-Cas9-mediated HPV knockout[J]. *Cancer Gene Ther*,2020,27(3/4):168-178.

[9] MAURICIO D,ZEYBEK B,TYMON-ROSARIO J,*et al.* Immunotherapy in cervical cancer[J]. *Curr Oncol Rep*,2021,23(6):61.

[10] NOJIMA T,PROUDFOOT N J. Mechanisms of lncRNA biogenesis as revealed by nascent transcriptomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2022,23(6):389-406.

[11] KAZIMIERCZYK M,WRZESINSKI J. Long non-coding RNA epigenetics[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(11):6166.

[12] CHI Y,WANG D,WANG J,*et al.* Long non-coding RNA in the pathogenesis of cancers[J]. *Cells*,2019,8(9):1015.

[13] YANG W,XU X,HONG L,*et al.* Upregulation of lncRNA GAS5 inhibits the growth and metastasis of cervical cancer cells[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(12):23571-23580.

[14] YANG X,XIE Z,LEI X,*et al.* Long non-coding RNA GAS5 in human cancer[J]. *Oncol Lett*,2020,20(3):2587-2594.

[15] SHI D,ZHANG C,LIU X. Long non-coding RNAs in cervical cancer[J]. *J Cancer Res Ther*,2018,14(4):745-753.

[16] YANG R,JIN Z,JIANG S,*et al.* LncRNA GAS5 interacts with microRNA-10b to inhibit cell proliferation and migration and induces apoptosis in colorectal cancer[J]. *Comput Math Methods Med*,2022,2022:4996870.

[17] FILIPPOVA E A,FRIDMAN M V,BURDENNY A M,*et al.* Long non-coding RNA GAS5 in breast cancer; epigenetic mechanisms and biological functions[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(13):6810.

[18] LV S,PU X,LUO M,*et al.* Long non-coding RNA GAS5 interacts and suppresses androgen receptor activity in prostate cancer cells[J]. *Prostate*,2021,81(12):893-901.

[19] ZHU L,ZHOU D,GUO T,*et al.* LncRNA GAS5 inhibits invasion and migration of lung cancer through influencing EMT process[J]. *J Cancer*,2021,12(11):3291-3298.

[20] DONG Q,LONG X,CHENG J,*et al.* LncRNA GAS5 suppresses ovarian cancer progression by targeting the miR-96-5p/PTEN axis[J]. *Ann Transl Med*,2021,9(24):1770.

[21] CAO S H,LIU W L,LI F,*et al.* Decreased expression of lncRNA GAS5 predicts a poor prognosis in cervical cancer[J]. *Int J Clin Exp Pathol*,2014,7(10):6776-6683.

[22] KIDD E,HARKENRIDER M,DAMAST S,*et al.* Improving radiation therapy for cervical cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022,112(4):841-848.

[23] 高君碧. LncRNA GAS5 通过 miR-106b 调控宫颈癌放疗敏感性的研究[D]. 郑州:郑州大学,2019.

GAO J B. LncRNA GAS5 confers the radiosensitivity of cervical cancer via regulating miR-106b[D]. Zhengzhou:Zhengzhou University,2019.

[24] BECKMANN M W,STUEBS F A,VORDERMARK D,*et al.* The diagnosis, treatment, and after care of cervical carcinoma[J]. *Dtsch Arztebl Int*,2021,118(47):806-812.

[25] 温启荣. GAS5 在宫颈癌中的表达及其对宫颈癌细胞顺铂耐药性的影响[D]. 广州:广州医科大学,2016.

WEN Q R. Expression of GAS5 in cervical cancer and its impact on the cisplatin resistance in cervical cancer cells[D]. Guangzhou:Guangzhou Medical University,2016.

[26] YANG W W,HONG L,XU X X,*et al.* LncRNA GAS5 suppresses the tumorigenesis of cervical cancer by downregulating miR-196a and miR-205[J]. *Tumour Biol*,2017,39(7):1-10.

[27] FANG X Y,ZHONG G L,WANG Y H,*et al.* Low GAS5 expression may predict poor survival and cisplatin resistance in cervical cancer[J]. *Cell Death Dis*,2020,11(7):531.

[28] ZHANG Y,LUO R Y,LI X,*et al.* Long non-coding RNA GAS5 regulates the growth and metastasis of human cervical cancer cells via induction of apoptosis and cell cycle arrest[J]. *Arch Biochem Biophys*,2020,684:108320.

[29] YANG W W,XU X X,HONG L,*et al.* Upregulation of lncRNA GAS5 inhibits the growth and metastasis of cervical cancer cells[J]. *J Cell Physiol*,2019,234(12):23571-23580.

[30] NAKAMURA Y,TAKAHASHI N,KAKEGAWA E,*et al.* The GAS5(growth arrest-specific transcript 5) gene fuses to BCL6 as a result of t(1;3)(q25;q27) in a patient with B-cell lymphoma[J]. *Cancer Genet Cytogenet*,2008,182(2):144-149.

[31] MOURTADA-MAARABOUNI M,HASAN A,FARZANEH F,*et al.* Inhibition of human T-cell proliferation by mammalian target of rapamycin(mTOR) antagonists requires noncoding RNA growth-arrest-specific transcript 5(GAS5)[J]. *Mol Pharmacol*,2010,78(1):19-28.

[32] SMITH C,STEITZ J. Classification of gas5 as a multi-small-nucleolar-RNA(snoRNA) host gene and a member of the 5'-terminal oligopyrimidine gene family reveals common features of snoRNA host genes[J]. *Mol Cell Biol*,1998,18(12):6897-6909.

[33] MA C,SHI X,ZHU Q,*et al.* The growth arrest-specific transcript 5(GAS5): a pivotal tumor suppressor long noncoding RNA in human cancers[J]. *Tumour Biol*,2016,37(2):1437-1444.

[34] ZHOU Y,CHEN B. GAS5-mediated regulation of cell signaling (Review)[J]. *Mol Med Rep*,2020,22(4):3049-3056.

[35] MOURTADA-MAARABOUNI M,HEDGE V L,KIRKHAM L,*et al.* Growth arrest in human T-cells is controlled by the non-coding RNA growth-arrest-specific transcript 5(GAS5)[J]. *J Cell Sci*, 2008,121(Pt 7):939-946.

[36] ZHAO S,NING Y,QIN N,*et al.* GAS5 regulates viability and apoptosis in TGF-β1-stimulated bronchial epithelial cells by regulating miR-217/HDAC4 axis[J]. *Genes Genomics*,2021,43(8):837-846.

[37] YU C, LIANG Y, JIN Y, *et al.* LncRNA GAS5 enhances radiosensitivity of hepatocellular carcinoma and restricts tumor growth and metastasis by miR-144-5p/ATF2[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9):10896-10907.

[38] WANG K, LI J, XIONG G, *et al.* Negative regulation of lncRNA GAS5 by miR-196a inhibits esophageal squamous cell carcinoma growth[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1):1151-1157.

[39] ZHANG L, WANG C, MA M. LncRNA POU3F3 promotes cancer cell proliferation, migration, and invasion in renal cell carcinoma by downregulating lncRNA GAS5[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(5):613-619.

[40] LIU Y C, YIN L, CHEN C Q, *et al.* Long non-coding RNA GAS5 inhibits migration and invasion in gastric cancer via interacting with p53 protein[J]. *Dig Liver Dis*, 2020, 52(3):331-338.

[41] GAO Z Q, WANG J F, CHEN D H, *et al.* Long non-coding RNA GAS5 antagonizes the chemoresistance of pancreatic cancer cells through down-regulation of miR-181c-5p[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:809-817.

[42] GHAFOURI-FARD S, ABAK A, TAVAKKOL A S, *et al.* Contribution of miRNAs and lncRNAs in osteogenesis and related disorders[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 142:111942.

[43] SHETTY A, VENKATESH T, KABBKODU S P, *et al.* LncRNA-miRNA-mRNA regulatory axes in endometrial cancer: a comprehensive overview[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 306(5):1431-1447.

[44] KIDD E, HARKENRIDER M, DAMAST S, *et al.* Improving radiation therapy for cervical cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2022, 112(4):841-848.

[45] FABRI V A, QUEIROZ A C M, MANTOAN H, *et al.* The impact of addition of consolidation chemotherapy to standard cisplatin-based chemoradiotherapy in uterine cervical cancer: matter of distant relapse[J]. *J Oncol*, 2019, 2019:1217838.

[46] MASADAH R A, RAUF S, PRATAM M Y, *et al.* The role of microRNAs in the cisplatin- and radio-resistance of cervical cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5):1168.

[47] WEN Q R, LIU Y, LYU H B, *et al.* Long noncoding RNA GAS5, which acts as a tumor suppressor via microRNA 21, regulates cisplatin resistance expression in cervical cancer[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27(6):1096-1108.

[48] FANG X Y, ZHONG G L, WANG Y H, *et al.* Low GAS5 expression may predict poor survival and cisplatin resistance in cervical cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7):531.

[49] LEI H W, SHI J B, TENG Y, *et al.* Baicalein modulates the radio-sensitivity of cervical cancer cells *in vitro* via miR-183 and the JAK2/STAT3 signaling pathway[J]. *Adv Clin Exp Med*, 2021, 30(7):727-736.

[50] GAO J B, LIU L Y, LI G L, *et al.* LncRNA GAS5 confers the radio sensitivity of cervical cancer cells via regulating miR-106b/IER3 axis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126:994-1001.

[51] CHANG W H, LAI A G. The hypoxic tumour microenvironment: a safe haven for immunosuppressive cells and a therapeutic barrier to overcome[J]. *Cancer Lett*, 2020, 487:34-44.

[52] XU D, DONG P, XIONG Y, *et al.* MicroRNA-361-mediated inhibition of HSP90 expression and EMT in cervical cancer is counteracted by oncogenic lncRNA NEAT1[J]. *Cells*, 2020, 9(3):632.

[53] XU M, ZHANG R, QIU J. A four immune-related long noncoding RNAs signature as predictors for cervical cancer[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(1):348-359.

[54] MOHARAMOGHLI M, HASSAN-ZADEH V, DOLATSHAHI E, *et al.* The expression of GAS5, THRIL, and RMRP lncRNAs is increased in T cells of patients with rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2019, 38(11):3073-3080.

(本文编辑:李胜利)

(上接第 1195 页)

[24] DHILLON G, AHSAN S, HONARBAKHS S, *et al.* A multicentered evaluation of ablation at higher power guided by ablation index; establishing ablation targets for pulmonary vein isolation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2019, 30(3):357-365.

[25] LEO M, PEDERSEN M, RAJAPPAN K, *et al.* Power, lesion size index and oesophageal temperature alerts during atrial fibrillation ablation: a randomized study[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(10):e008316.

[26] MOTOIKE Y, HARADA M, ITO T, *et al.* Wall thickness-based adjustment of ablation index improves efficacy of pulmonary vein isolation in atrial fibrillation; real-time assessment by intracardiac echocardiography[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(6):1620-1630.

[27] CHEN S, SCHMIDT B, BORDIGNON S, *et al.* Catheter ablation of atrial fibrillation using ablation index-guided high-power technique; frankfurt AI high-power 15-month follow-up[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2021, 32(3):616-624.

[28] KANAMORI N, KATO T, SAKAGAMI S, *et al.* Optimal lesion size index to prevent conduction gap during pulmonary vein isolation[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2018, 29(12):1616-1623.

[29] CASTREJÓN-CASTREJÓN S, MARTÍNEZ COSSIANI M, ORTEGA MOLINA M, *et al.* Feasibility and safety of pulmonary vein isolation by high-power short-duration radiofrequency application: short-term results of the POWER-FAST PILOT study[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 57(1):57-65.

(本文编辑:孟 月)